Tema 19. Biosíntesis de lípidos o Lipogénesis

Síntesis de ácidos grasos: complejo de la ácido graso sintasa, reacciones y regulación. Biosíntesis de triacilgliceroles.

Ac. Grasos saturados, de nº par de C

modelo: palmítico

es el producto mayoritario de la enzima sintasa de ácidos grasos

- para reserva energética
- a partir de acetil-CoA
- algunos AG se pueden sintetizar, otros de la dieta
- también por elongación y desaturación se pueden obtener otros AG

¿Dónde?

principalmente en hígado, y pulmón adiposo, riñón y glándula mamaria

¿Cuándo?

pocas grasas en alimentos

muchos carbohidratos o proteínas en alimentos

¿Cómo?

a partir del exceso de glucosa de la dieta ➔ acetil-CoA

¿Dónde? (subcelular)

Ac-CoA se obtiene en matriz mitocondrial, la síntesis de AG se produce en citosol

Lipogénesis

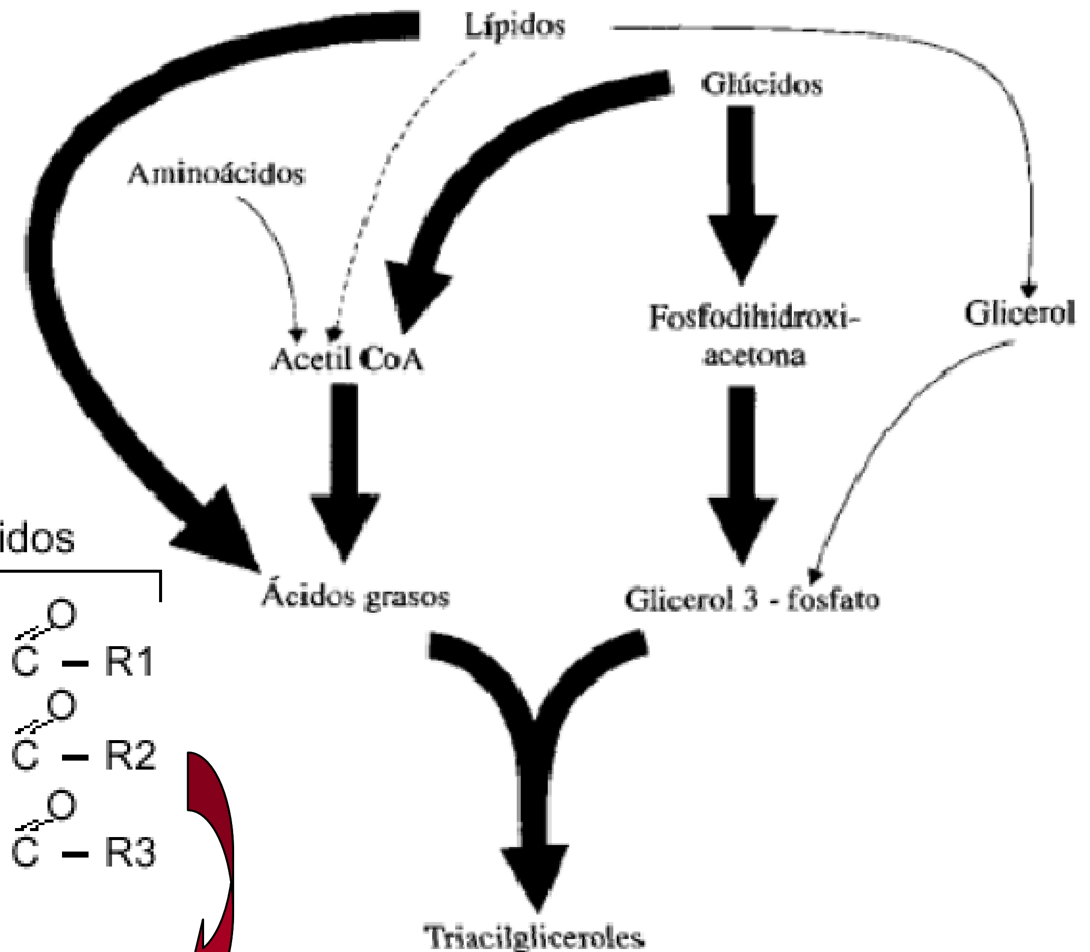
= síntesis de grasas (= triacilgliceroles)

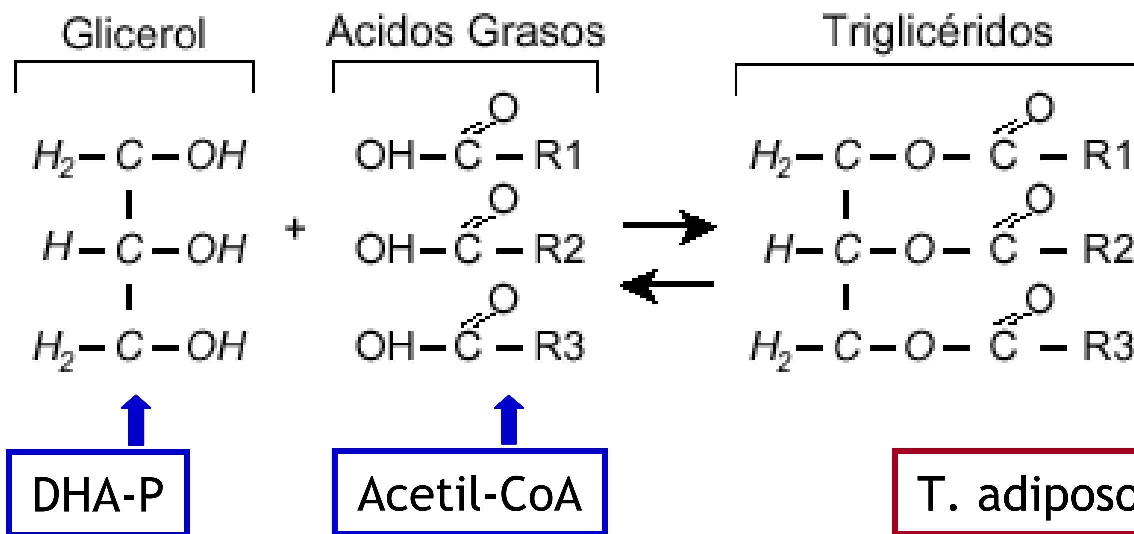
A partir de

- lípidos: ác. grasos de la dieta (TAG en quilomicrones)
- lípidos: ác. grasos de biosíntesis (TAG en VLDL desde el hígado)
- glicerol

A partir de

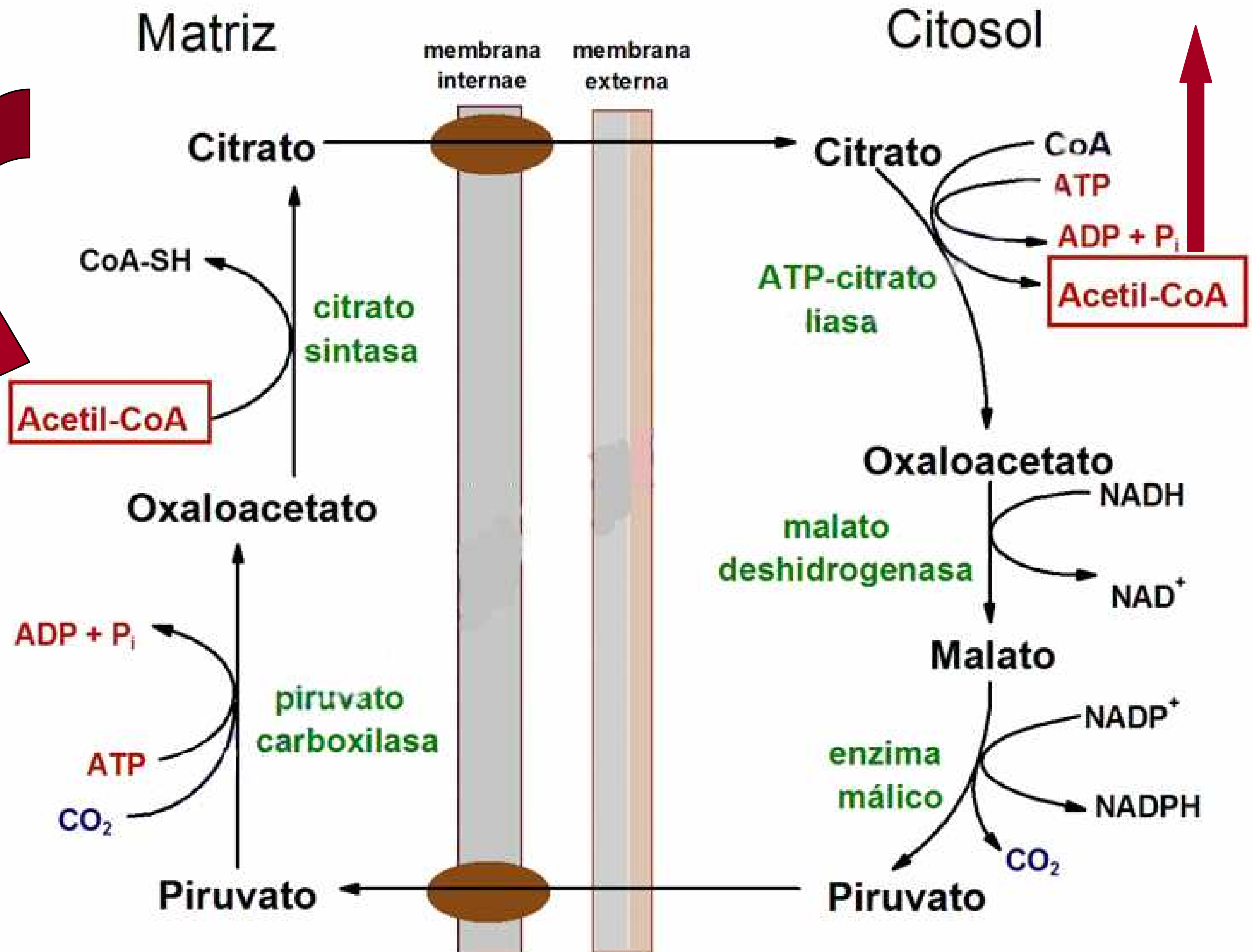
- glúcidos, a través de acetil-CoA o de DHAP
- aminoácidos





Suministro de Acetil-CoA para la síntesis de A.G.

Transporte del Acetil-CoA desde el interior al exterior mitocondrial



Se consume ATP mitocondrial y NADPH citosólico

Sintesis de ácidos grasos

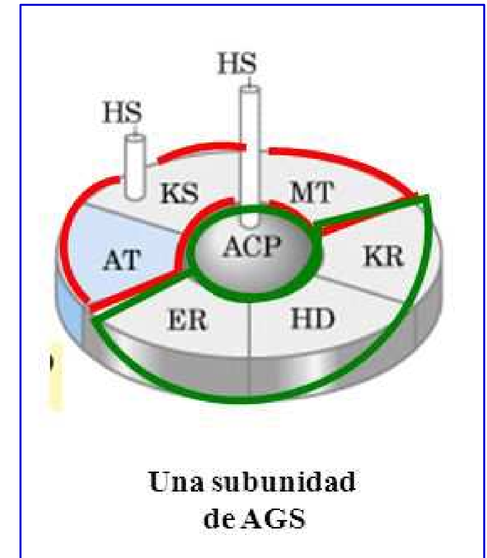
Para la síntesis de AG es necesario en el citoplasma: Acetil-CoA, NADPH y Malonil-CoA

Toda la síntesis la hace una sola proteína ACIDO GRASO SINTASA

Una sola cadena polipeptídica en mamíferos, con varios centros catalíticos:

- **malonil/acetiltransferasa (MAT)**
- **cetoacil sintasa (KS)**
- **cetoacil reductasa (KR)**
- **deshidratasa (DH)**
- **enoil reductasa (ER)**
- **tioesterasa (TE)**

y además proteína portadora de acilo (ACP)



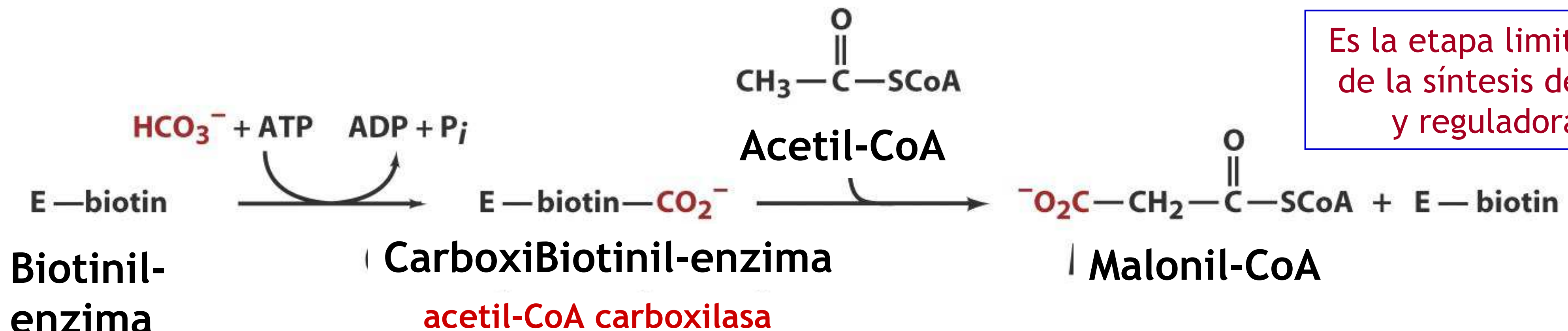
Una subunidad de AGS

Un complejo de varias proteínas en plantas y bacterias

Obtención del malonil-CoA:



Es la etapa limitante de la síntesis de AG y reguladora



de AG: reacciones

$CH_3-C(=O)-SCoA + H-SACP$ **Acetyl-CoA**

1a malonyl/acetyl-CoA-ACP transacylase (MAT) → H—SCoA

$CH_3-C(=O)-SACP$ **Acetyl-ACP**

$CO_2^- - CH_2-C(=O)-SCoA + H-SACP$ **Malonyl-CoA**

1b malonyl/acetyl-CoA-ACP transacylase (MAT) → H—SCoA

$CO_2^- - CH_2-C(=O)-SACP$ **Malonyl-ACP**

H—S—E, 2a, H—SACP

$CH_3-C(=O)-S-E$

H^+, 2b, CO_2 + H—S—E

β-ketoacyl-ACP synthase (KS)

$CH_3-C(=O)-CH_2-C(=O)-SACP$ **Acetoacetyl-ACP**

$H^+ + NADPH$ → $NADP^+$ — 3 β-ketoacyl-ACP reductase (KR)

$CH_3-CH(OH)-CH_2-C(=O)-SACP$ **D-β-Hydroxybutyryl-ACP**

4 β-hydroxyacyl-ACP dehydrase (DH) → H_2O

$CH_3-CH=CH-C(=O)-SACP$ **α<β-*trans*-Butenoyl-ACP**

$H^+ + NADPH$ → $NADP^+$ — 5 enoyl-ACP reductase (ER)

$CH_3-CH_2-CH_2-C(=O)-SACP$ **Butyryl-ACP**

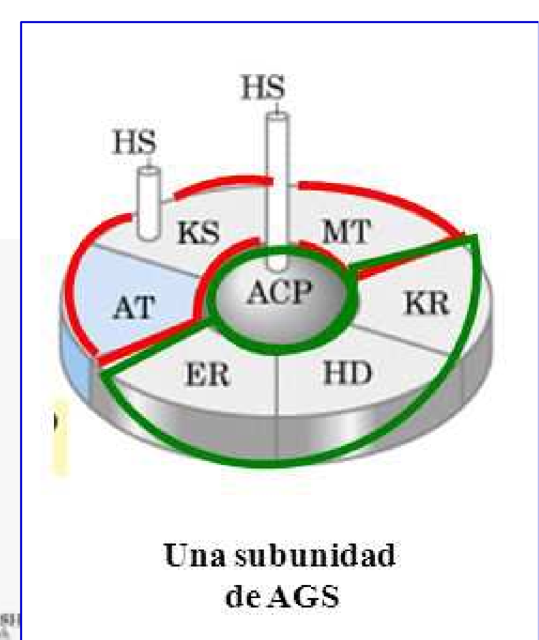
recyle Reactions 2a–5 six more times

after 7 reaction cycles

$CH_3CH_2-(CH_2)_{13}-C(=O)-SACP$ **Palmitoyl-ACP**

H_2O — 6 palmitoyl thioesterase (TE)

$CH_3CH_2-(CH_2)_{13}-C(=O)-O^- + H-SACP$ **Palmitate**



actuación de la acido graso sintasa

(1a) Actividad transacetilasa

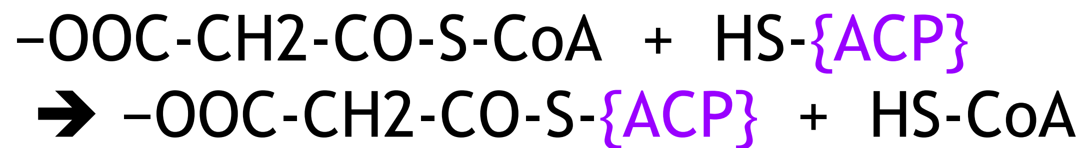
MAT = malonil/acetil transferasa

Prepara el acetil-CoA que queda unido a la enzima KS (tioéster)



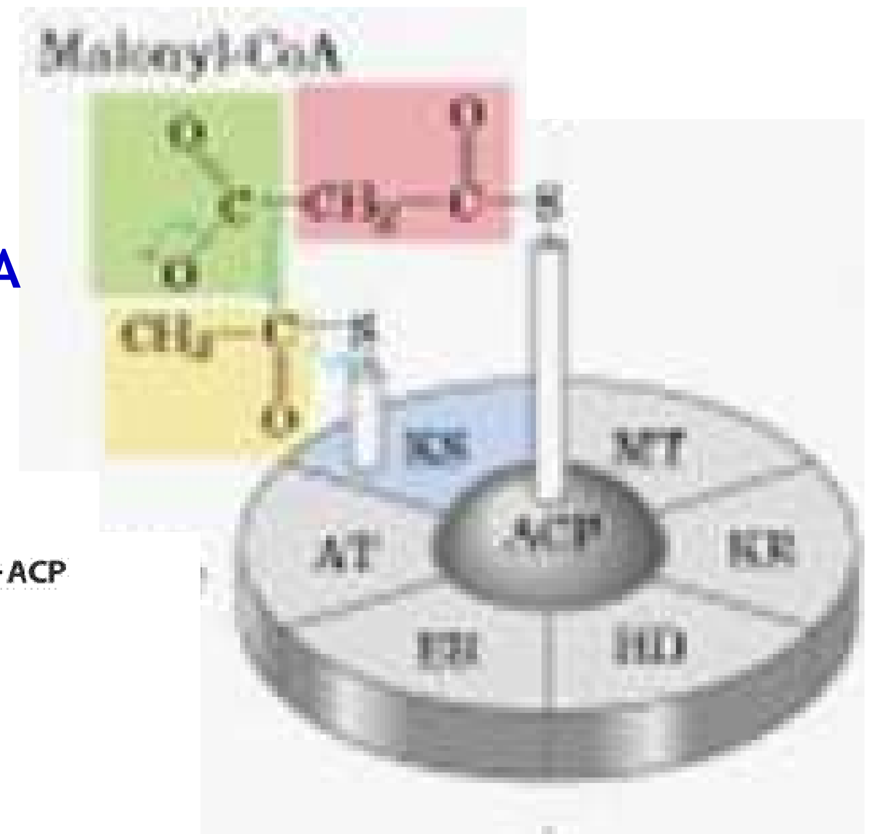
CH3-CO-S-CoA + HS-{KS} ➔ CH3-CO-S-{KS} + HS-CoA

Prepara el malonil-CoA unido a la enzima ACP (tioéster)

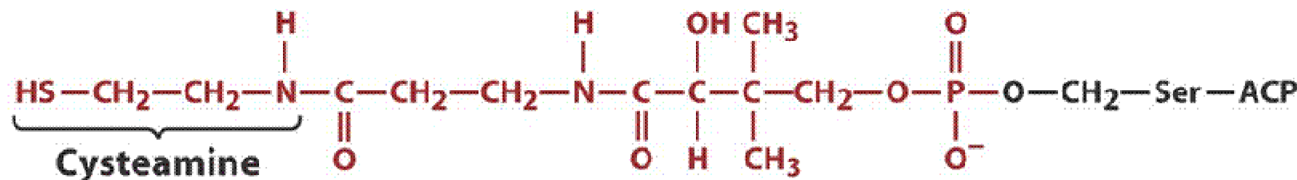


−OOC-CH2-CO-S-CoA + HS-{ACP}

➔ −OOC-CH2-CO-S-{ACP} + HS-CoA



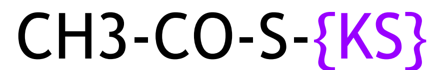
ACP tiene un grupo prostético similar al de CoA
Fosfopanteteina, acabado en un SH reactivo para la formación de acil-tioésteres



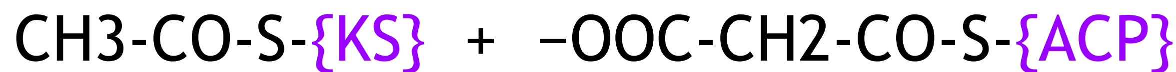
Grupo fosfopanteteina unido a la ACP

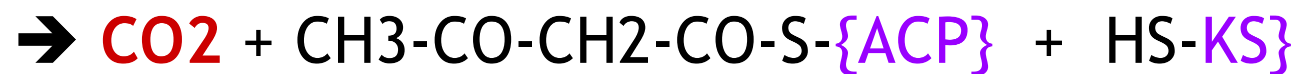
(1b) Actividad cetoacil-sintasa

KS = cetoacil-sintasa (“enzima condensante”)
el acetilo está


CH3-CO-S-{KS}

lo hace reaccionar con el malonilo en la ACP


CH3-CO-S-{KS} + −OOC-CH2-CO-S-{ACP}


➔ CO2 + CH3-CO-CH2-CO-S-{ACP} + HS-KS}

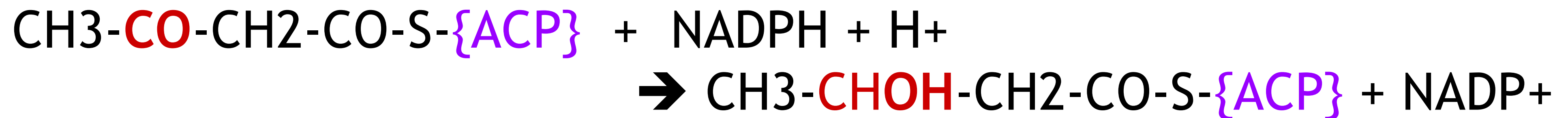
se ha formado el β-cetoacilo

Se puede considerar que la descarboxilación impulsa la reacción, por eso es preciso el malonilo

(2) Actividad cetoacil-reductasa

KR = cetoacil-reductasa REDUCCIÓN

reduce el β-cetoacilo a β-hidroxiacilo



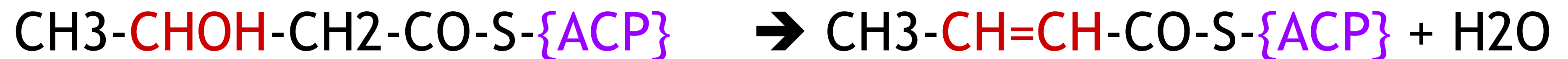
CH_3-CO-CH_2-CO-S-{ACP} + NADPH + H^+

➔ CH_3-CHOH-CH_2-CO-S-{ACP} + $NADP^+$

(3) Actividad deshidratasa

DH = deshidratasa PÉRDIDA DE AGUA

de β-hidroxiacilo a Δ2-enoílo:



CH_3-CHOH-CH_2-CO-S-{ACP} ➔ CH_3-CH=CH-CO-S-{ACP} + H_2O

(4) Actividad enoil-reductasa

ER = enoil-reductasa REDUCCIÓN

de Δ2-enoílo a acilo:



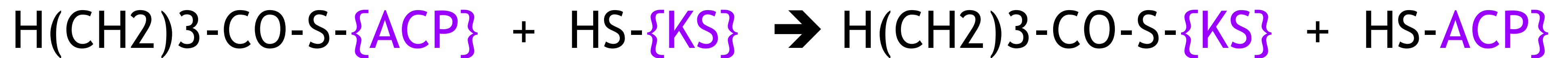
CH_3-CH=CH-CO-S-{ACP} + NADPH + H^+

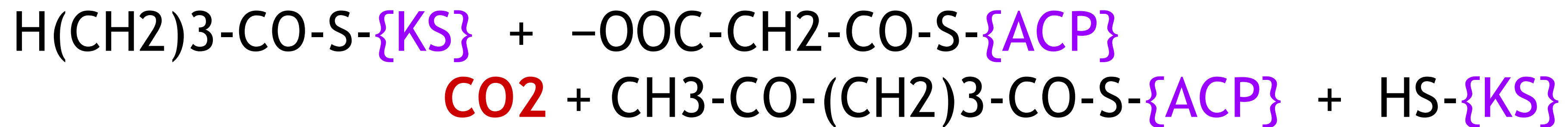
➔ CH_3-CH_2-CH_2-CO-S-{ACP} + $NADP^+$

La cadena HIDROCARBONADA ha crecido de C2 a C4)

(2ª vuelta) Actividad cetoacil-sintasa

La cetoacilsintasa toma el acilo y lo hace reaccionar con un nuevo malonilo preparado por la transacetilasa


H(CH2)3-CO-S-{ACP} + HS-{KS} ➔ H(CH2)3-CO-S-{KS} + HS-ACP}


H(CH2)3-CO-S-{KS} + –OOC-CH2-CO-S-{ACP}

CO2 + CH3-CO-(CH2)3-CO-S-{ACP} + HS-{KS}

Iteración y balance

Cn ➔ (n/2)-1 repeticiones/“vueltas” (reductasa+deshidratasa+reductasa)

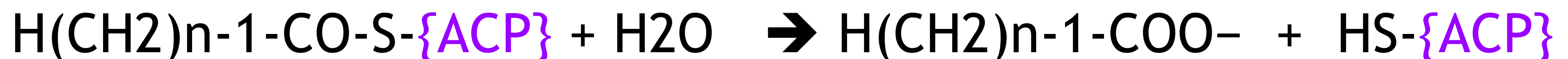
primera: acetil-CoA ➔ CoA

Siguientes vueltas: malonil-CoA ➔ CoA + CO2

2 NADPH + 2 H+ ➔ 2 NADP+ ➔ H2O

Última vuelta: ➔ (*n*)acil-S-enzima

Final: actividad tioesterasa


H(CH2)n-1-CO-S-{ACP} + H2O ➔ H(CH2)n-1-COO– + HS-{ACP}

Actividad específica para C_{16} : palmitato es el producto

Acido graso sintasa

Reacciones de la ácido graso sintasa (AGS)

Síntesis de Ac grasos de hasta 16 C

La AGS esta formada por 2 subunidades con 3 dominios cada una

I.- ingreso de sustratos y unidad de condensación (3 enzimas)

Acetil transferasa (AT)

Malonil transferasa (MT)

E. Condensante (CYS-SH)

II.- Unidad de reducción (3 enzimas)

Cetoacil reductasa (KR)

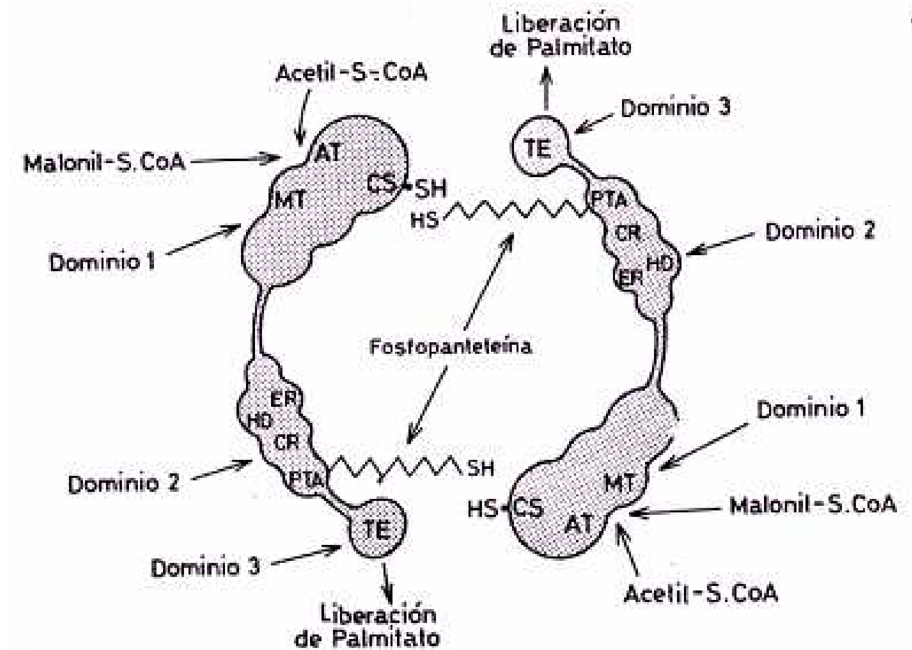
Hidroxiacil deshidratasa (HD)

Enoil reductasa (ER)

Posee porción transportadora de acilos ACP

III.- Liberación de Ac. Grasos

Transferasa o desacilasa



Regulación de la síntesis (eucariotas)

ACC = acetil-CoA carboxilasa

- elevación de citrato en citosol ➔ polimerización de la **ACC** ➔ activación ➔ síntesis
- elevación de palmitoil-CoA ➔ despolimerización de la **ACC** ➔ inactivación ➔ no hay síntesis

Control hormonal:

glucagón o adrenalina ➔…➔ fosforilación de **ACC** ➔ despolimerización e inactivación (ayuno, ejercicio)

insulina ➔ desfosforilación de **ACC**➔polimerización y activación

insulina ➔ activa la citrato liasa, que proporciona acetil-CoA en el citosol

PKA = proteína quinasa dependiente de AMP; activada por AMP, inactivada por ATP. Fosforila la **ACC**.

TRANSPORTE

palmitoil-CoA ➔ inhibe la translocasa que saca citrato de la mitocondria al citosol

malonil-CoA ➔ inhibe la carnitina aciltransferasa I (lanzadera) ➔ evita entrada de AG a la mitocondria

Regulación de la síntesis de A.G.

La enzima que cataliza la síntesis de malonil-CoA

ACETIL-CoA CARBOXILASA

es la reguladora del proceso

Citrato

Citrato liasa

Insulina
activación

Acetil-CoA

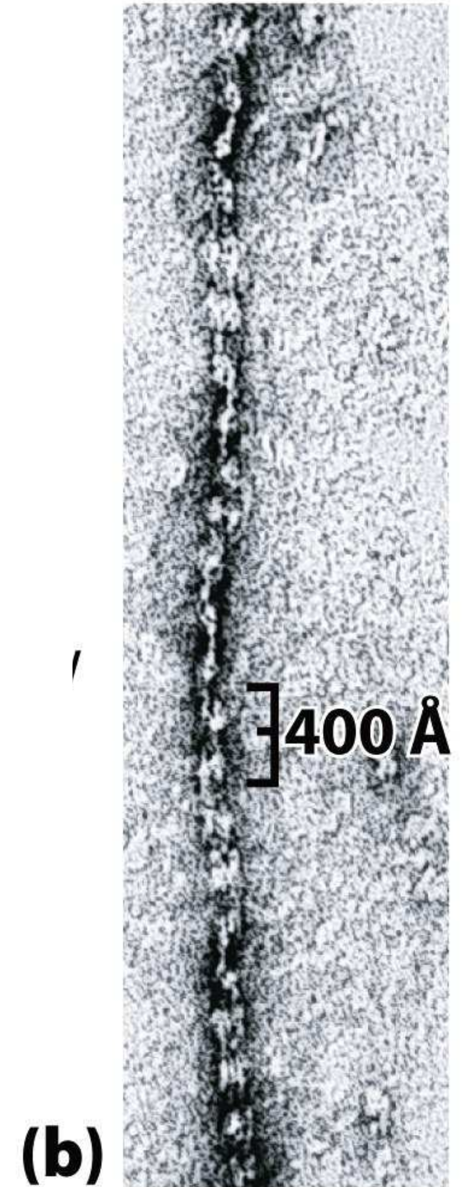
AcetilCoA carboxilasa

Glucagon
Adrenalina
disparan fosforilación
inactivación

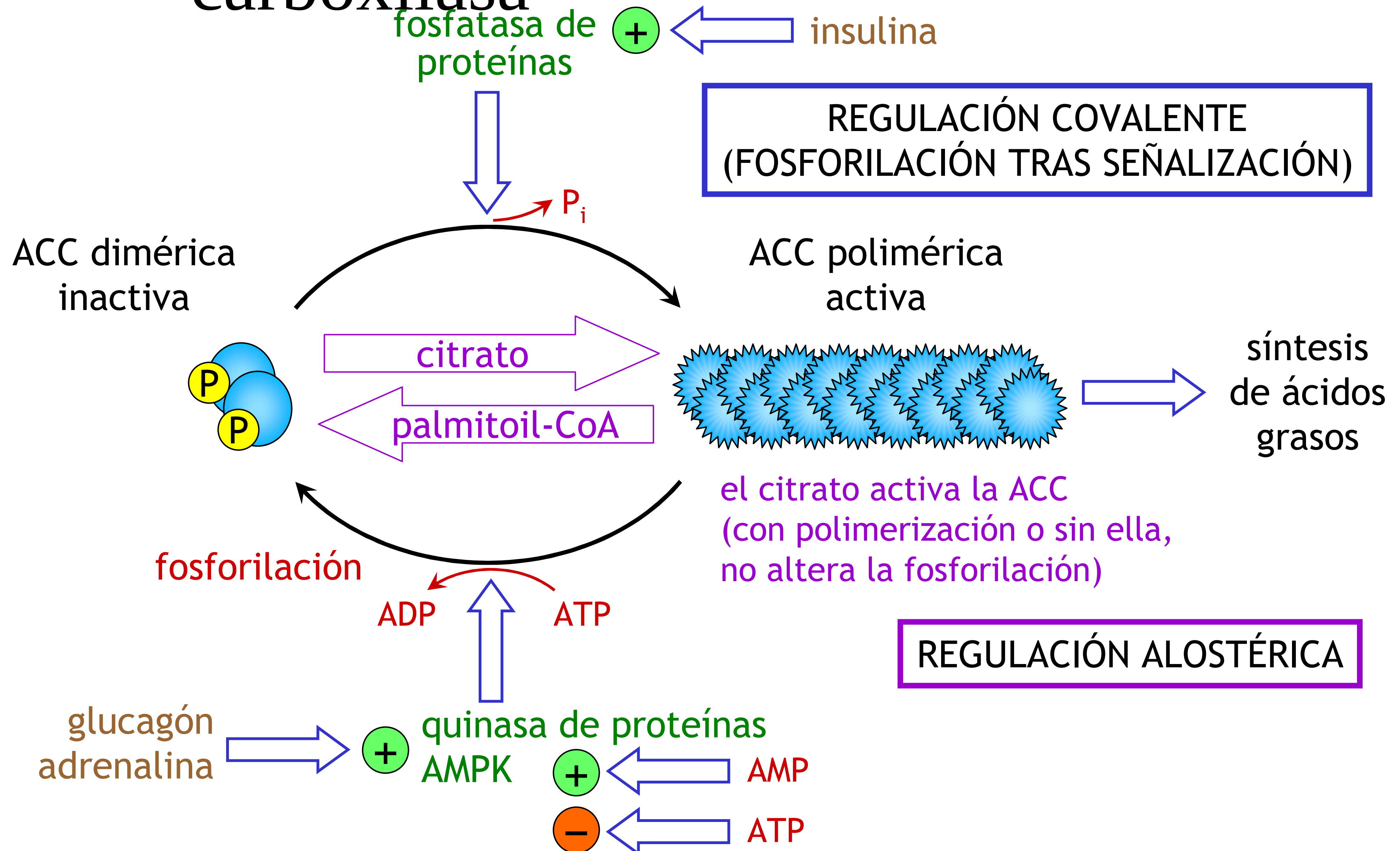
Malonil-CoA

Palmitoil-CoA

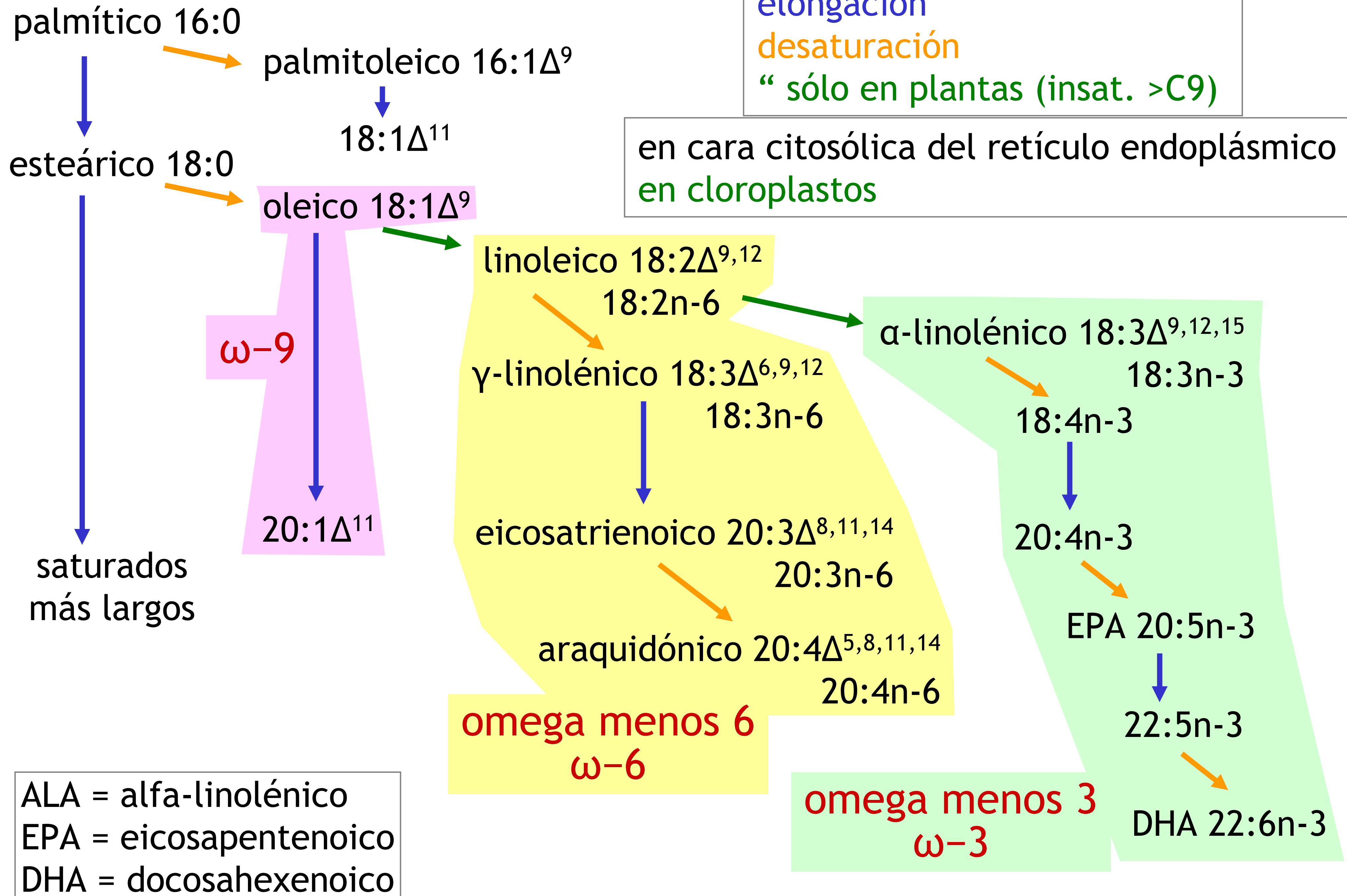
(a)



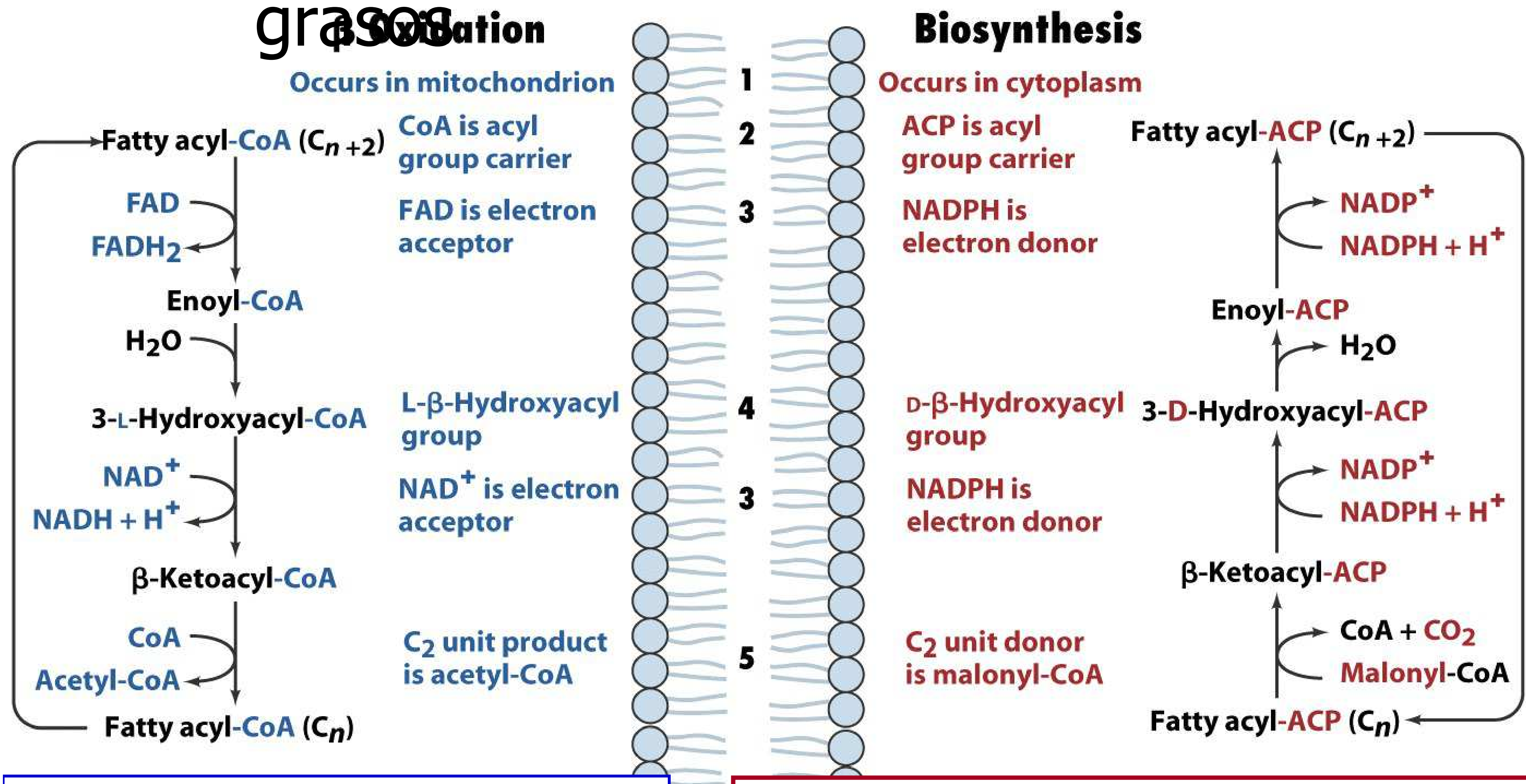
Regulación de la síntesis (eucariotas): actividad de la acetil-CoA carboxilasa



Biosíntesis de otros ácidos grasos



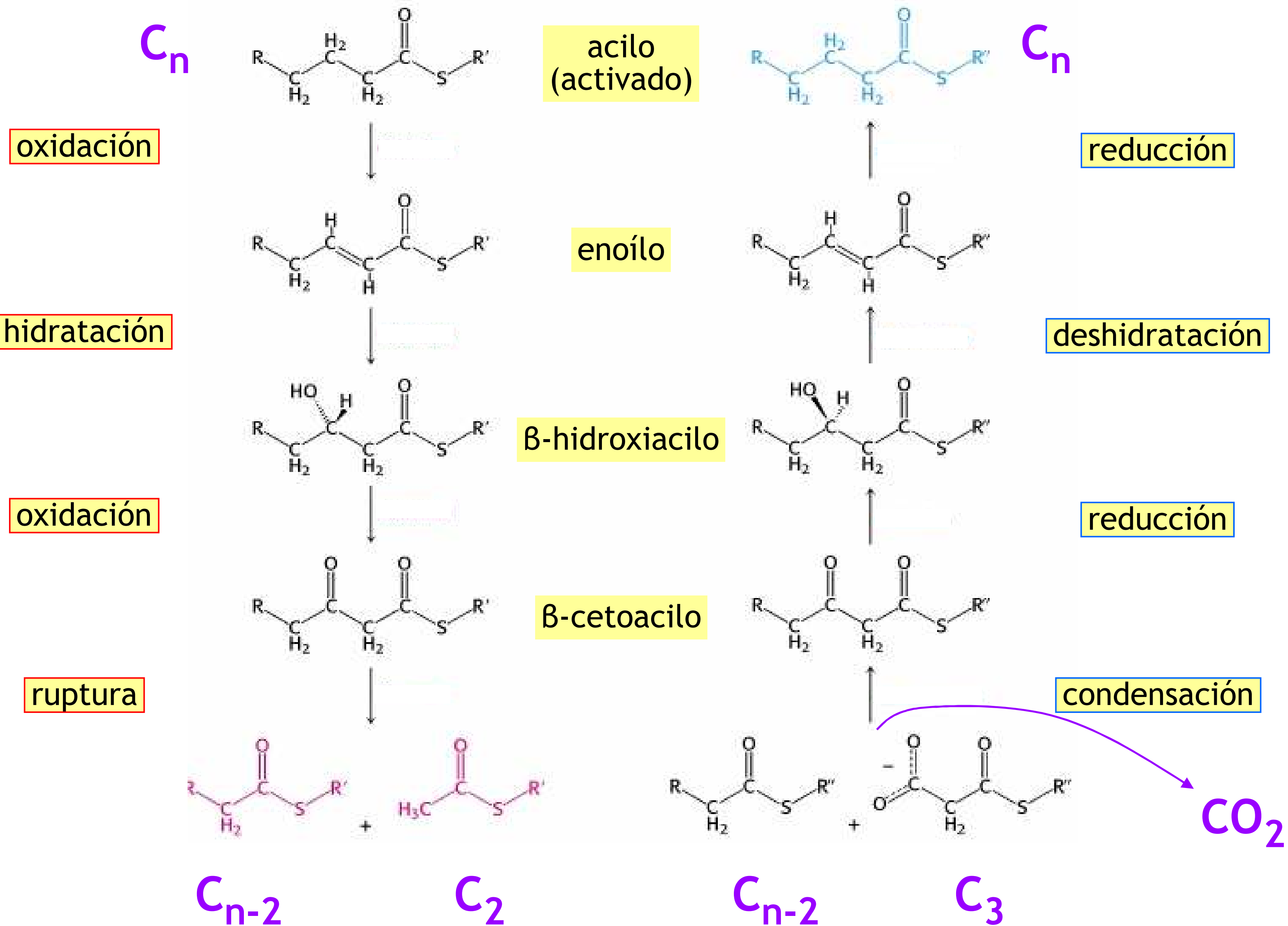
Comparación entre los dos procesos: degradación y biosíntesis de ácidos grasos



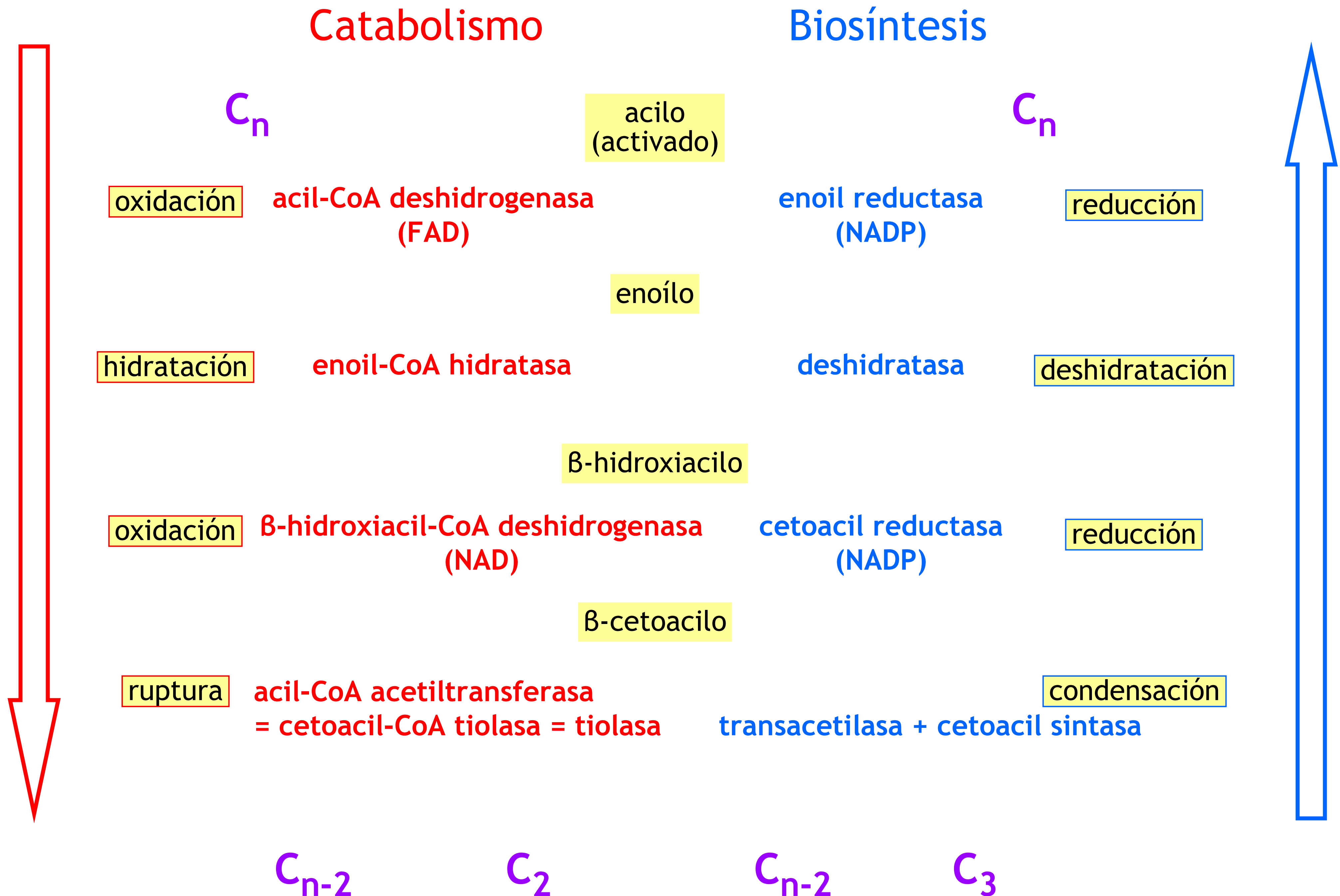
Escisión secuencial de fragmentos de 2 C desde el extremo carboxilo
Se libera acetil-CoA
Se oxida el C en β
En mitocondrias principalmente

Adición secuencial de fragmentos de 2 C a partir del malonil-CoA (3C) activado como tioéster por el extremo carboxilo
Siempre Se reduce el C en β
En el citosol (especialmente hígado)

Comparación biosíntesis y degradación de AG



Comparación biosíntesis y degradación de AG



Resumen y comparación

- Escisión secuencial de fragmentos de 2 C
- Desde el extremo carboxilo
- Libera acetil-CoA
- Se oxida el Cβ
- En mitocondrias principalmente

- FAD, NAD
- En todo momento, tioéster con CoA

- Adición secuencial de fragmentos de 2 C a partir de un precursor de 3C, el malonil-CoA
- Por el extremo carboxilo
- Siempre (activado) en forma de tioéster
- Se reduce el Cβ
- En el citosol (hígado)

- NADP
- En todo momento, tioéster con la enzima

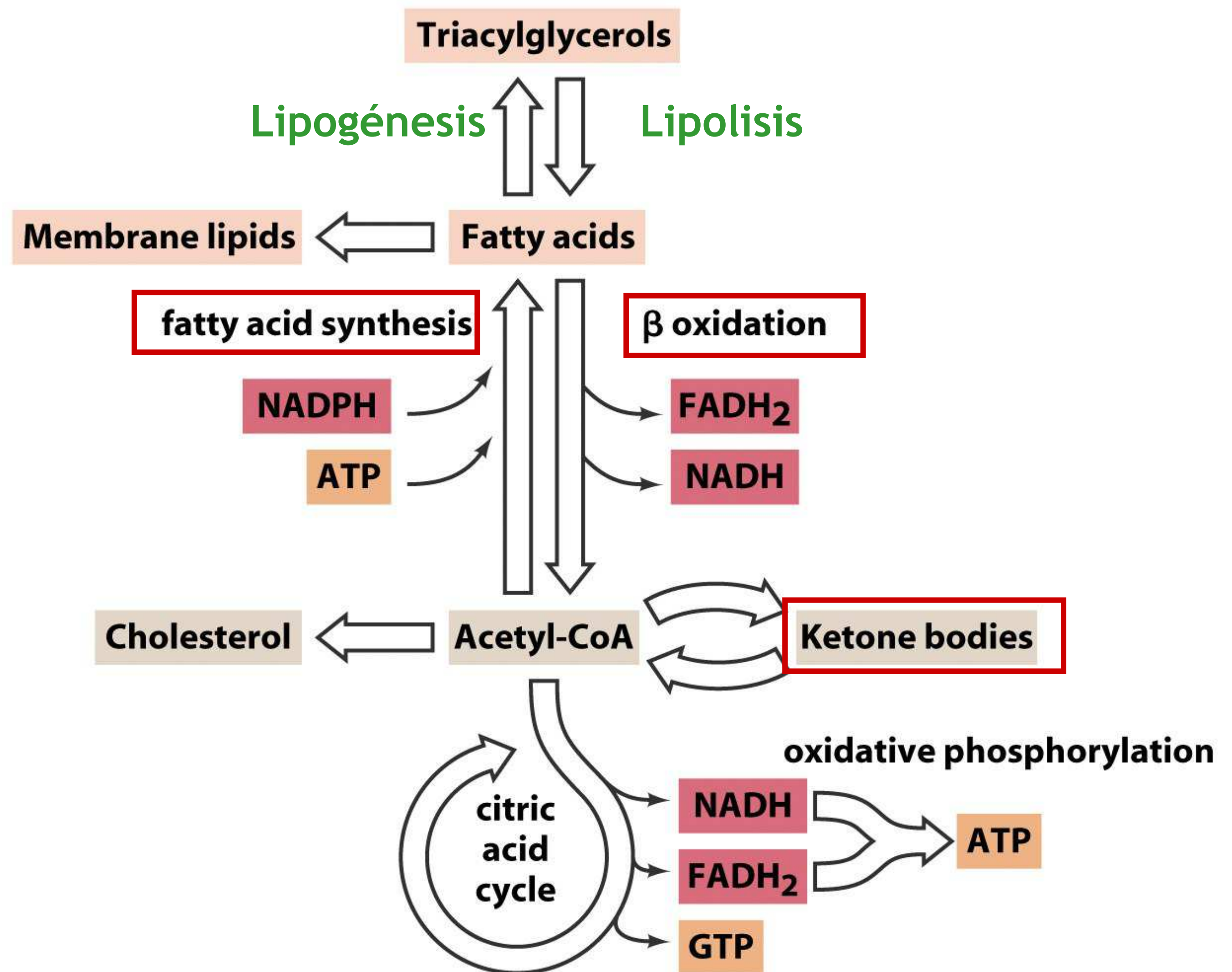
LIPOGÉNESIS: Biosíntesis

de Ac. grasos y esterificación con glicerol

Principalmente en tejido adiposo e hígado

Ác. grasos activados con CoA + glicerol-3P

Adiposo: síntesis para almacenar y degradación en función de las necesidades ((Regulación))



Biosíntesis de triacilgliceroles y otros lípidos (lipogénesis)

Loa AG han de esterificar al glicerol fosforilado (glicerol 3P).
El glicerol 3P viene de:

las grasa hidrolizadas y tendrá que -P
o de la glucolisis

Se esterifica con ácidos grasos activados (acil-CoA): 2 acil-CoA pueden esterificar los OH del glicerol 3P:

glicerol

glicerol-3P (G3P) DHAP

acil-CoA

acil-CoA

lisofosfatidato

acil-CoA

AG

fosfatidato

glicerofosfolípidos

DAG

acil-CoA

TAG


CH_2 - O - CO - R_1


CH_2 - O - CO - R_2 ←--------- **ácido fosfatídico**, precursor de fosfolípidos y triacilgliceroles.


CH_2 - O - P

Para formar el triacilglicerol se elimina P por medio de una fosfatasa. Luego se añade acil-CoA para dar TG (CH_2 - O - CO - R_3).

Pancreas
(β cells)
Gut
Insulin
Glycogen Liver
Adipose tissue
Glucose
Amino
acids
Portal vein
Glucose
Amino
acids
Fat
Fat
VLDL
Glucose
(accumulates)
Triacylglycerols
(accumulate)
Fat
Lymphatics
Chylomicrons
Muscle tissue

